

80歳以上の高齢者肺結核におけるPZA併用治療の検討

¹宮沢 直幹 ¹堀田 信之 ²都丸 公二 ²塚原 利典
²高橋 良平 ²佐々木昌博 ³石ヶ坪良明

要旨：〔背景〕本邦では、80歳以上の高齢結核患者ではPZAを併用しないほうが無難との考えからINH, RFP, EBの3剤で治療されることが多い。しかし、治療期間が6カ月から9カ月に延びてしまう弊害や、実際に80歳前後の患者をどう扱うかとの疑問が残る。〔目的〕PZAを併用した初期強化短期化学療法が行われた80歳以上の高齢結核患者と、80歳未満の患者での肝障害発生頻度を比較した。〔方法〕2011年6月より2012年3月までに横浜市立大学附属病院結核病棟へ入院となり、肝硬変やC型慢性肝炎等の肝障害の合併がなく、INH, RFP, EB, PZAの4剤で治療が開始された患者を対象とし、PZA併用中の肝障害出現頻度を比較検討した。〔結果〕80歳未満は28名、80歳以上は8名であった。肝障害出現による治療中断は80歳未満で4名(14.3%)認められ、80歳以上では1名(12.5%)であった。〔結論〕80歳以上の高齢者における肝障害出現頻度は80歳未満の患者と同程度であり、PZA併用初期強化短期化学療法を行うことが望ましいと考えられた。

キーワード：高齢者、抗結核薬、ピラジナミド、薬剤性肝炎、短期化学療法

はじめに

本邦では2008年のガイドラインにおいても「80歳以上の高齢者では重篤な薬剤性肝障害がおこる可能性が高くなるので、当初からピラジナミド(PZA)を併用しない治療法を選択することを検討する」との記載があり、80歳以上の高齢結核患者ではPZAを併用しないほうが無難との考えからイソニアジド(INH)、リファンピシン(RFP)、エタンブトール(EB)3剤で治療されることが多い。しかし、治療期間が6カ月から9カ月に延びてしまう弊害や、実際に80歳前後の患者をどう扱うかとの疑問が残る。われわれは、80歳以上の高齢結核患者にもPZAを併用した初期強化短期化学療法を行っており、80歳未満の患者と肝障害発生頻度を比較した。

対象と方法

2011年6月より2012年3月までに横浜市立大学附属病院(横浜市金沢区631床)結核病棟(18床)へ入院となり、肝硬変やC型慢性肝炎等の肝障害の合併がなく、

INH, RFP, EB, PZAの4剤で治療が開始された結核感染症患者を対象とした。全身状態の指標としてEastern Cooperative Oncology Groupのパフォーマンス・ステータス(Performance Status; PS)¹⁾、および血清アルブミン値を用いた。80歳未満と80歳以上の群間比較にはMann-WhitneyのU検定を用い、有意水準を5%とした。PZA併用中(治療開始より2カ月間)は血液検査を週1回以上行い、日本結核病学会治療委員会の指針²⁾に従ってASTまたはALT値が150 IU/Lを超えた場合、または総ビリルビン値が2.0 mg/mlを超えた場合は全抗結核薬が中断された。PZA終了まで2カ月間の肝機能障害発現を治療開始時80歳未満と80歳以上で検討した。2群間の肝障害出現率比較は χ^2 検定、イエーツ補正を用い、有意水準を5%とした。

結 果

80歳未満は28名(18~79歳、平均59.0歳)、80歳以上は8名(81~91歳、平均84.9歳)であった(Table 1)。入院期間は80歳未満では78.5±37.0日、80歳以上では

¹済生会横浜市南部病院呼吸器内科、²横浜市立大学附属病院呼吸器内科、³横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科

連絡先：宮沢直幹、済生会横浜市南部病院呼吸器内科、〒234-8503 神奈川県横浜市港南区港南台3-2-10
 (E-mail: miyazawan@nanbu.saiseikai.or.jp)
 (Received 23 Jul. 2012/Accepted 1 Oct. 2012)

65.3±18.0日で、有意差は認められなかった。80歳未満では平均PS 1.7、血清アルブミン値 (Alb) 3.3 g/dlであったのに対し、80歳以上ではPS 2.9、血清Alb 2.7 g/dlと全身状態は明らかに不良であった。各抗結核薬の投与量は2群間で有意差は認められなかった。肝障害以外でPZAを併用しなかったのは入院時に呼吸循環動態が不安定であった84歳、86歳の誤嚥性肺炎合併例で、おのおの入院13日目、51日目に死亡退院となった。また、肝障害以外では薬疹により治療が中断され、減感作療法を行った70歳女性1例が認められた。

肝障害出現による治療中断は80歳未満で4名 (14.3%) 認められ、80歳以上では1名 (12.5%) であり、2群間に有意差は認められなかった ($p=0.652$)。中止基準に至らない程度の肝障害を比較するため、PZA併用治療中の最高値と治療前値の差を Δ AST、 Δ ALT、 Δ 総ビリルビンとし、中止しなかった症例で検討すると Δ AST、 Δ ALT、 Δ 総ビリルビンはそれぞれ80歳未満では 18 ± 42 IU/l、 22 ± 55 IU/l、 -0.1 ± 0.5 mg/dlであり、80歳以上では -13 ± 33 IU/l、 -1 ± 78 IU/l、 0.3 ± 0.3 mg/dlであった。いずれの項目も2群間で有意差は認められなかった。

肝障害の原因薬剤の同定は、多剤併用療法の場合には相互作用もあり困難だが、80歳以上の1例はPZA肝炎、80歳未満の2例はPZA肝炎、2例はRFPによる胆汁うっ

滞が想定された²⁾。その後4例はINH、RFP、EBで治療、ビリルビンの上昇した1例はINH、PZA、EB、レボフロキサシン (LVFX) で治療されていた。

80歳以上の患者を詳細に検討したところ、肝機能障害を生じた患者は特に高齢であったり、全身状態が不良であったわけではなく、むしろ基礎疾患のないPSの良い症例であった (Table 2)。この症例 (No. 4) は、84歳9カ月の女性で、PS 1、血清Alb 3.7 g/dlと全身状態は良好であった。INH、RFP、PZA、EBで治療開始したところ、投与前AST 22 IU/l、ALT 24 IU/l、総ビリルビン0.8 mg/dlより投与1週間後にはAST 980 IU/l、ALT 481 IU/l、総ビリルビン1.4 mg/dlと上昇したため全抗結核薬を中止した。中止2週間後にはAST 27 IU/l、ALT 53 IU/l、総ビリルビン0.8 mg/dlと改善したためRFP、INH、EBを順次再開。PZAの再投与は行わず計9カ月に治療を終了した。検査値のみの増悪で、悪心や食欲不振などの自覚症状の出現は認められなかった。

考 察

PZAは他の薬剤が無効な酸性の環境 (結核空洞内など) にいる菌にも殺菌的に作用し、PZAを加えることによって治療開始後早期に菌陰性化でき、6カ月の治療期間で治癒させることができる。2002年、日本結核病学会

Table 1 Patient characteristics

	<80 years old	≥80 years old	
Number (male/female)	28 (14/14)	8 (3/5)	
Age (years)	59.0±18.8	84.9±3.2	$p<0.01^*$
Serum albumin (g/dl)	3.3±1.0	2.7±0.9	$p<0.05^*$
Performance Status	1.7±1.9	2.9±1.4	$p<0.01^*$
Isoniazid (mg/kg)	5.5±0.8	5.8±0.6	n.s.*
Rifampicin (mg/kg)	9.0±1.3	9.7±1.1	n.s.*
Ethambutol (mg/kg)	15.4±3.2	16.2±1.8	n.s.*
Pyrazinamide (mg/kg)	24.8±2.9	26.4±3.6	n.s.*
Liver dysfunction	4 (14.3%)	1 (12.5%)	n.s.**

Values are expressed as means±SD. *Mann-Whitney U test. **Chi square test, Yates corrected.

Table 2 Patients over 80 years old

No. of patient	Age (year, month)	Gender	Serum albumin (g/dl)	Performance status	Smear grade	Tuberculosis classification*	Complication	Liver dysfunction
1	81 y, 4 m.	Female	1.9	4	3+	b III 2	Old brain infarction	—
2	82 y, 3 m.	Male	3.8	1	1+	b III 2	COPD, DM	—
3	82 y, 4 m.	Female	2.0	4	2+	b II 3	DM	—
4	84 y, 9 m.	Female	3.7	1	3+	b II 2		+
5	86 y, 5 m.	Male	2.4	3	—	b II 3 Pl	CHF, hypothyroidism	—
6	86 y, 11 m.	Male	2.0	4	1+	b II 3	COPD	—
7	87 y, 2 m.	Female	3.6	2	—	b III 2	Hypertension	—
8	91 y, 9 m.	Female	1.8	4	1+	b II 3 Pl	CHF, DM	—

*Classification of pulmonary tuberculosis designed by the Japanese Society for Tuberculosis
COPD; chronic obstructive pulmonary disease, DM; diabetes mellitus, CHF; chronic heart failure

治療委員会から発表された『『結核医療の基準』の見直し』において、その病型や排菌のいかにかわらず、原則としてINH, RFP, ストレプトマシン (SM) またはEBにPZAの4剤併用で治療を開始することが推奨され、初回治療患者の標準療法となっている³⁾。しかし、従来から副作用として肝機能障害が懸念されており、2008年に当学会から発表された『『結核医療の基準』の見直し—2008年』においても「80歳以上の高齢者では重篤な薬剤性肝障害がおこる可能性が高くなるので、当初からPZAを除いた3剤併用療法を選択することを検討する」との記載があり⁴⁾、PZAを併用しないほうが無難との考えからPZAを除いた3剤で治療されることが多い。神奈川県のように、事実上、80歳以上のPZA併用療法は禁忌であるかのごとく取り扱われている地域もある。しかし、PZAを併用しないことにより、早期に排菌を陰性化させるという目的が果たせず、感染性期間の延長、耐性菌の出現の増加、治療期間が6カ月から9カ月に延びることにより治療脱落例を生む危険性が高まる等、弊害も多い。そして実際に、79歳ならば併用するが80歳になった途端にPZAの投与を躊躇するという風潮に疑問が残る。われわれは、80歳以上の高齢結核患者にもPZAを併用した初期強化短期化学療法を行っており、80歳未満の患者と肝障害発生頻度を比較した。

その結果、80歳未満では28名中4名(14.3%)に肝機能障害が認められたのに対し、80歳以上では8名中1名(12.5%)に肝機能障害が認められた。症例数が少なかったため、有意差が検出されなかった可能性もあるが、80歳以上で特に肝障害が高頻度であったり、肝機能障害が重篤であった訳ではなかったと考えられた。

米国ATS/CDC/IDSAのガイドラインでは、PZA使用不可患者の想定として重篤な肝疾患、痛風、妊娠や授乳中の患者が挙げられているが、年齢に関する記述はない⁵⁾。かつて40 mg~70 mg/kg/day使用されていた時代には高頻度に肝障害が発生していたが、25 mg/kg/day以下に定められている現在ではむしろ稀~1%と報告されている。これらは海外での報告であって人種差も無視できないが、本邦においても、PZAが高頻度に肝障害を惹起した理由はSM, INH, パラアミノサリチル酸塩 (PAS) の3剤併用療法が主流であった時代に治療失敗例や再発例に用いられ、投与量が1日2g以上と多量であり、投与期間も長く、かつサイクロセリンやエチオナミド等の肝毒性の強い薬剤との併用で用いられたことと推測されている⁶⁾。1日投与量が1.2g~1.5gであり、投与期間も治療初期の2カ月間のみの現在においては、肝障害の出現頻度はPZAを含む群でも含まない群と同等であるとも報告されている⁷⁾。

一方、和田らの報告では、1991年に本邦において、試

験的にPZAを含む6カ月短期強化療法を開始したところ、80歳以上の症例に高率に肝機能障害が出現したため1992年以降はPZAの併用を中止したとある。特に80歳以上の男性では、PZA使用例の66.7%においてトランスアミナーゼ値が150 IU/l以上となり、PZAを含まない治療では5.1%であったため、80歳以上ではPZAを含む治療を受けた例に有意に薬剤惹起性肝機能障害をおこす頻度は高かったと結論されている⁸⁾。しかし、PZA使用例で肝障害が出現した66.7%とは3例中2例であり、症例数が少ないため偶発的な高頻度とも捉えられる。実際にわれわれの検討では、80歳を超える男性の肝機能障害は3例中0例であり、男女あわせても8例中1例(12.5%)とはるかに低頻度であった。

また、彼らの報告では1991年度は肝障害出現頻度が10.6% (94例中10例)と高値であったが、1992年度には4.7% (86例中4例)と低下しており、これは80歳以上のPZA併用を中止したためと考察されている。しかし、80歳以上のPZA併用者のいない1994年度でも7.9% (101例中8例)と高頻度であった等、80歳以上のPZA併用中止により有意に薬剤惹起性肝機能障害が低下したと言いはないと思われる。

PZA併用療法では、肝障害出現時にトランスアミナーゼ値が1,000 IU/l近くと著増することがしばしば経験される。今回の検討でも、肝機能障害をおこした84歳の女性は、AST 980 IU/lと著明な高値となった。しかし、治療中断により速やかに2週間で改善しており、PZA惹起性肝障害がINHやRFPなどの他剤と比して重篤であり、回復までの期間を要し、治療遂行の妨げとなるとは言い難い。過去の報告でも、薬剤性肝障害出現から回復までの期間は平均15.2日であり、肝障害出現時のトランスアミナーゼ値とは相関しない、つまり高値だから回復までに時間がかかる訳ではないと報告されている⁹⁾。とはいえ、食思不振や倦怠感など、自覚症状が出現しているのに見過ごされたり、定期的な血液検査がされていない場合、PZA併用治療では劇症肝炎による死亡例も報告されている¹⁰⁾ことから、80歳未満、80歳以上にかかわらずPZA使用中は自覚症状出現に十分気をつけて、少なくとも2週間ごとに肝機能検査を行う必要があることは言うまでもない。

確かに高齢者では肝機能や腎機能が低下しており、抗結核薬の副作用も高頻度となることは容易に想像される。しかし、厚生労働省の発表によると1990年に日本人平均寿命は男性75.9歳、女性81.9歳であったものが、2009年では男性79.6歳、女性86.4歳と5歳程度延びている。少なくとも現在では、80歳で切るのではなく、PZA使用可能年齢を延長するのが妥当と考えられる。

おわりに

本検討では80歳以上の高齢者における肝障害出現頻度は80歳未満の患者と同程度であり、文献的にも「PZAの使用により80歳以上の高齢者では重篤な薬剤性肝障害がおこる可能性が高くなる」という科学的根拠は明確ではなかった。もちろん高齢者に対してPZA併用化学療法を安易に行うべきではないが、厳重な監視下で注意深く使用すればPZA併用初期強化短期化学療法を行うことは十分可能で、早期の症状改善や治療期間短縮など、メリットも多いと考えられる。少なくとも専門医のいる結核病棟入院下で、毎週の肝機能検査が可能である環境では、むやみに躊躇することなく積極的にPZA併用治療を行うべきではないだろうか。

文 献

- 1) Eastern Cooperative Oncology Group: Common Toxicity Criteria, Version 2.0. April 30, 1999.
- 2) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬使用中の肝障害への対応について. 結核. 2007; 82: 115-118.
- 3) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し. 結核. 2002; 77: 537-538.
- 4) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—2008年. 結核. 2008; 83: 529-535.
- 5) ATS/CDC/IDSA: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 603-662.
- 6) 山岸文雄: わが国のピラジナミドを含む短期化学療法の現状. 日呼吸会誌. 2004; 42: 481-485.
- 7) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他: 高齢者肺結核症例の問題. 結核. 2007; 82: 733-739.
- 8) 和田雅子, 吉山 崇, 尾形英雄, 他: 初回治療肺結核症に対する6カ月短期化学療法の成績. 結核. 1999; 74: 353-360.
- 9) 宮沢直幹, 高橋 宏, 吉池保博, 他: 抗結核薬による薬剤性肝炎に対するグリチルリチン製剤の効果. 結核. 2003; 78: 15-19.
- 10) Durand F, Bernuau J, Pessayre D, et al.: Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. Hepatology. 1995; 21: 929-932.

Original Article

COMPARISON OF DRUG-INDUCED HEPATITIS OCCURRING IN ELDERLY AND YOUNGER PATIENTS DURING ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT WITH A REGIMEN INCLUDING PYRAZINAMIDE

¹Naoki MIYAZAWA, ¹Nobuyuki HORITA, ²Koji TOMARU, ²Toshinori TSUKAHARA, ²Ryohei TAKAHASHI, ²Masahiro SASAKI, and ³Yoshiaki ISHIGATSUBO

Abstract [Background] In Japan, tuberculosis (TB) patients aged over 80 years are usually treated with a regimen not including pyrazinamide (PZA) because of the risk of drug-induced hepatitis.

[Purposes] The purpose of this study was to investigate the occurrence of drug-induced hepatitis in TB patients over 80 years of age, who are treated with a regimen including PZA, and compare the findings with those of younger patients.

[Methods] Thirty-six patients with pulmonary tuberculosis, who were admitted to Yokohama City University Hospital between June 2011 and March 2012 were included. They were treated with isoniazid, rifampicin, ethambutol, and PZA and had their liver function assessed once a week for 2 months.

[Results] Hepatitis occurred in 4 of 28 (14.3%) patients aged under 80 years and in 1 of 8 (12.5%) patients aged over 80 years.

[Conclusion] There was no difference in the frequency of drug-induced hepatitis between patients aged under and over

80 years. We conclude that elderly patients aged over 80 years should be treated with a short course regimen that includes PZA.

Key words: Elderly patient, Anti-tuberculosis drug, Pyrazinamide, Drug-induced hepatitis, Short course chemotherapy

¹Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital, ²Department of Respiratory Medicine, Yokohama City University Hospital, ³Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Correspondence to: Naoki Miyazawa, Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital, 3-2-10, Konandai, Konan-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 234-8503 Japan.

(E-mail: miyazawan@nanbu.saiseikai.or.jp)